

certaines pathologies, comme les maladies cardiovasculaires, neurologiques ou cancéreuses.

À la fin des années 1980, Haig Kazazian, à l'université John Hopkins, à Baltimore, aux États-Unis, étudiait les mutations responsables de l'hémophilie. Il a découvert des insertions d'éléments L1 dans la région codant du gène du facteur VIII (un acteur de la coagulation), chez des patients hémophiles. Aucun des parents ne possédait ces insertions.

Cette observation était remarquable à plus d'un titre: non seulement elle démontrait qu'il existait bien des éléments transposables actifs chez les humains, mais aussi qu'ils pouvaient conduire à des maladies génétiques. On sait aujourd'hui que ces insertions héréditaires peuvent se produire dans les cellules sexuelles, spermatozoïdes et ovules, des parents. On estime que un nouveau-né sur 15 pourrait être doté d'un nouveau rétrotransposon inséré. Heureusement, toutes ces nouvelles insertions ne provoquent pas systématiquement des maladies génétiques!

DES MOSAÏQUES GÉNÉTIQUES

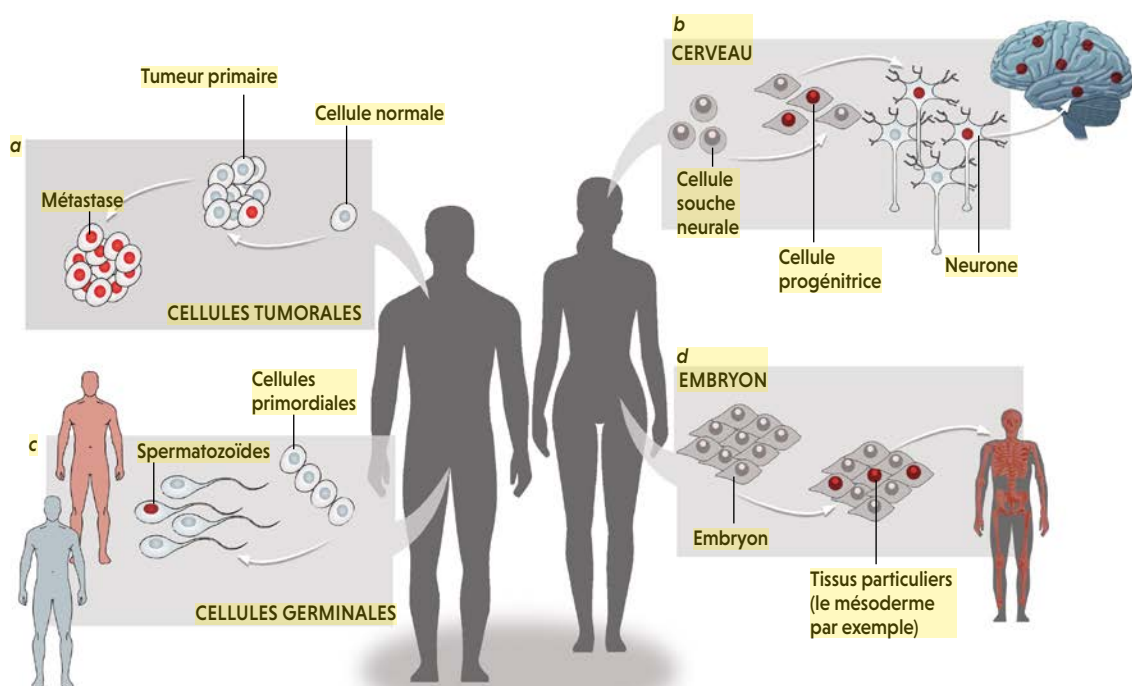
Les travaux de Haig Kazazian, et plus récemment, ceux que nous avons menés avec l'équipe de Jose-Luis Garcia-Perez, à l'université d'Édimbourg, montrent que le processus de rétrotransposition peut aussi avoir lieu lors des premières étapes du développement embryonnaire. Ainsi, certaines cellules de l'organisme ou du placenta sont le siège d'insertions et d'autres non. Beaucoup d'entre nous sommes des chimères génétiques. Les insertions embryonnaires deviennent héréditaires si elles ont lieu avant la différenciation des cellules à l'origine des cellules sexuelles (ovules et spermatozoïdes).

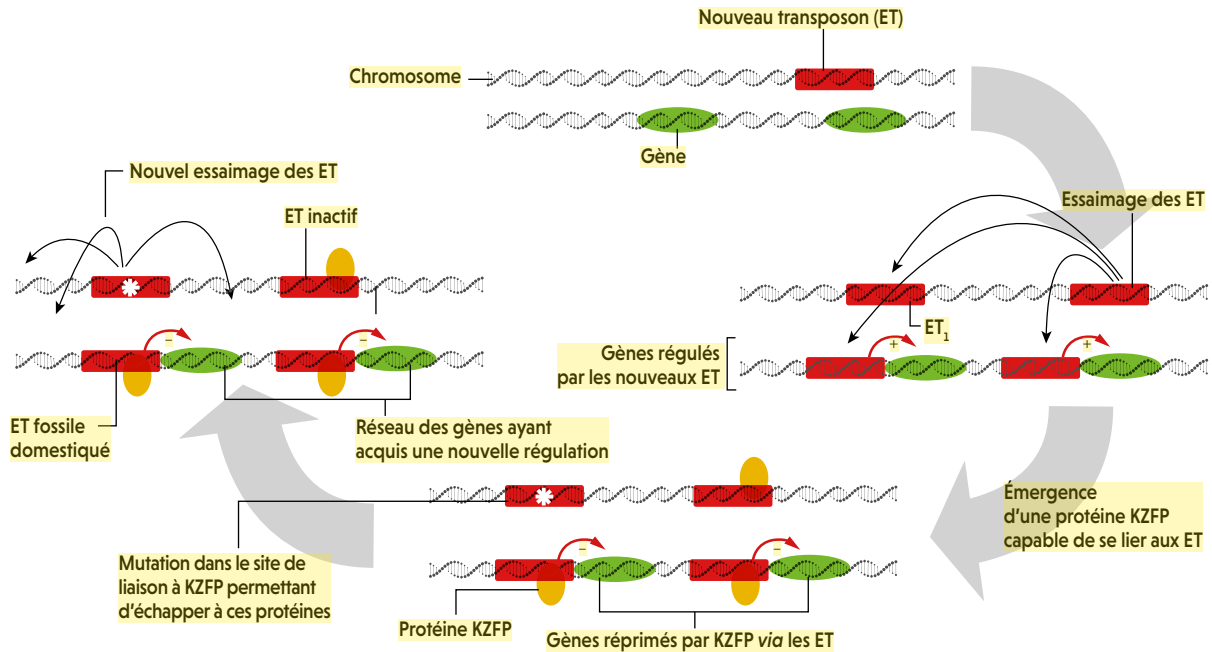
Cette mosaïque génétique peut survenir plus tardivement, lors du développement embryonnaire, ou même chez l'adulte! Dans la plupart des tissus adultes, les rétrotransposons L1 sont réprimés par une multitude de mécanismes cellulaires qui bloquent leur expression et leur répllication. Il existe cependant des exceptions notables. Les travaux d'Alysson Muotri et Fred Gage, au Salk Institute, à San Diego, ont montré que les rétrotransposons sont réactivés dans le cerveau chez l'être humain et les rongeurs. Depuis leur découverte initiale en 2005, nous ne savons toujours pas quelles sont les conséquences de ce phénomène: est-ce un processus normal, voire important pour les fonctions cérébrales ou la complexité de notre cerveau? Une suractivité des rétrotransposons peut-elle être à l'origine de maladies neurologiques ou neurodégénératives, telles que la schizophrénie ou la maladie de Parkinson? Ces questions ont ouvert un champ de recherche très intense.

Le laboratoire de Fred Gage a récemment révélé, chez la souris, que l'accumulation de nouvelles copies de L1 pouvait être influencée par les premières expériences de la vie, reliant ainsi environnement et altérations génétiques dans le cerveau. Les rétrotransposons L1 sont également fréquemment réactivés dans les tumeurs humaines. Le groupe de Kathleen Burns, à l'université John Hopkins, a détecté la machinerie de rétrotransposition dans près de la moitié des tumeurs épithéliales. De nombreux laboratoires à travers le monde ont repéré de nouvelles insertions de L1 dans les tumeurs, mais leur absence dans les tissus normaux environnants.

Plus récemment, une large étude du Consortium international sur la génomique du >

Les déplacements de transposons (en rouge) ont diverses conséquences selon l'endroit et le moment où ils adviennent. Dans une tumeur cancéreuse (a), des cellules peuvent devenir plus agressives et plus à même de déclencher des métastases. Dans les cellules souches des neurones (b), le cerveau devient une mosaïque où les cellules n'ont pas un génome identique. Dans les cellules à l'origine des gamètes (c), les individus qui en naîtront porteront des variations génétiques distinctes. Dans un tissu embryonnaire (d), comme le mésoderme, le corps entier devient une mosaïque, les organes issus du tissu en question, par exemple le squelette, étant génétiquement différent des autres.





> cancer, menée par José Tubio et Peter Campbell, a prouvé que la réactivation des rétrotransposons pouvait conduire à un large éventail d'altérations chromosomiques, notamment dans les cancers du tube digestif (cavité orale, oesophage, estomac et colon) ou du poumon. Les généticiens ont identifié des milliers d'insertions, mais aussi des inversions, des translocations ou de larges délétions jusqu'à plusieurs millions de paires de bases, associées aux insertions.

Qu'en est-il du volet épigénétique? Les modifications chimiques de l'ADN et des histones, ces protéines autour desquelles l'ADN s'enroule, jouent un rôle important dans la régulation des gènes, et dans la répression des rétrotransposons. Ce profil épigénétique est profondément altéré dans les cellules cancéreuses. Aussi, l'idée qui a longtemps prévalu était que ces altérations étaient suffisantes pour massivement réactiver les rétrotransposons L1, dont la centaine qui code toujours une machinerie fonctionnelle.

Cette hypothèse était néanmoins difficile à tester pour deux raisons. D'abord, la séquence des rétrotransposons est quasi identique. Ensuite, leur position dans le génome varie énormément. Dans ces conditions, comment savoir si, dans les cellules tumorales, la majorité des L1 est réactivée, ou si seulement un petit nombre de copies, voire une seule, s'exprime, conduisant à de nouvelles insertions?

L'association de plusieurs approches innovantes de séquençage et de bioinformatique par notre équipe, ainsi que celles de Peter Campbell, à l'institut Sanger à Cambridge, et de Scott Devine, à l'université du Maryland, a permis de trancher: seule une poignée de copies de L1 est active dans un type cellulaire ou un tissu donné. Certaines de ces copies sont

polymorphiques dans la population: présentes seulement chez certains individus, elles peuvent représenter des facteurs de prédisposition au cancer dans le tissu où elles sont actives. Autrement dit, nous ne sommes pas tous égaux vis-à-vis des rétrotransposons et de leurs effets potentiellement mutagènes.

DES INSERTIONS ALÉATOIRES... OU PRESQUE

Reste une question essentielle: les éléments transposables s'insèrent-ils de façon totalement aléatoire dans le génome, ou bien ciblent-ils des régions particulières? L'étude d'organismes modèles et des rétrovirus a mis en lumière la diversité des stratégies adoptées: certains éléments transposables privilégient les régions les plus accessibles des chromosomes, d'autres des régions particulièrement compactes du génome. Certains préfèrent les gènes, d'autres les évitent.

Si on considère le génome comme un écosystème où les éléments transposables occupent toutes les niches possibles, qu'en est-il des rétrotransposons L1? Deux études publiées simultanément, par notre équipe et celle de John Moran, à l'université du Michigan, montrent que les L1 ne s'insèrent pas de façon homogène dans notre ADN. Néanmoins, ils ne sont guère influencés par l'état de condensation de la chromatine ou par la présence des gènes.

Le principal facteur qui guide leur intégration est la présence d'un très court motif (une suite de bases dans l'ADN) reconnu par les enzymes codées par l'élément L1 et guidant la rétrotransposition. Ce motif n'est pas réparti de la même façon dans toutes les régions chromosomiques, ni entre les deux brins de la double hélice d'ADN. En quoi ces résultats

Les déplacements des transposons (ET) bousculent la régulation de plusieurs gènes grâce au recrutement de protéines dites à doigt de zinc à domaine KRAB (KZFP, en orange) qui reconnaissent les ET. Au terme d'un processus impliquant des mutations, ces protéines KZFP viennent à contrôler l'expression de certains gènes à côté desquels des ET se sont installés, ce qui n'était pas le cas auparavant.